UNTERSUCHUNGEN

ÜBER

LEICHENALKALOIDE.

INAUGURAL-DISSERTATION

WELCHE UNTER ZUSTIMMUNG DER

HOCHLÖBLICHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT ZU MARBURG

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHÜLFE

EINREICHT

PAUL SCHUCHARDT,

APPROB. ARZT AUS KAINA (PROV. SACHSEN).

LEIPZIG,

DRUCK VON J. B. HIRSCHFELD.

1884.

CURRICULUM VITAE.

Paul Schuchardt, Sohn des Haupt-Steuer-Amts-Assistenten Georg Schuchardt und dessen Ehefrau Mathilde, geb. Schellenberg, evang. Confession, wurde am 27. October 1859 zu Kaina (Prov. Sachsen) geboren. Seine Schulbildung erhielt derselbe auf dem Gymnasium zu Cleve, welches er Ostern 1878 mit dem Zeugniss der Reife verliess, um sich nach einjähriger Militair-Dienstzeit von Ostern 1879 an dem Studium der Medicin zu widmen. Das erste Semester studirte er in Berlin, die übrigen in Marburg, bestand daselbst am 19. Februar 1881 das Tentamen physicum und am 5. März 1883 das Examen rigorosum. Seit dem 1. März 1882 als Assistent am pharmacologischen Institut der Universität Marburg angestellt, absolvirte er als solcher im Wintersemester 1883/84 das medicinische Staatsexamen.

Während seiner Studienzeit besuchte er die Vorlesungen folgender Herren Professoren und Docenten:

In Berlin: Eichler, Hartmann, Helmholz, Pinner.

In Marburg: Ahlfeld, Benecke, Böhm, Dorhn, Frerichs, Gasser, Greef, O. von Heusinger, Horstmann, Hueter, Külz, Lahs, Lieberkühn, Mannkopff, Melde, Roser, Schottelius, Schmidt-Rimpler, Wagner, Wiegand, Zinke.

Allen diesen verehrten Lehrern, sowie noch ganz besonders seinem hochverehrten Chef, Herrn Professor Dr. Böhm, für seine freundliche Unterstützung bei dieser Arbeit, stattet der Verfasser an dieser Stelle seinen wärmsten Dank ab.

Die bei der Fäulniss thierischer Gewebe gebildeten basischen Zersetzungsproducte möglichst rein zu isoliren und chemisch zu charakterisiren, sowie ihre etwaigen giftigen Wirkungen genauer festzustellen, war der Zweck der Untersuchungen, deren Ergebniss nachstehend in der Kürze mitgetheilt werden soll.[1])

Die Leichenalkaloide sind gerade in den letzten Jahren häufig Gegenstand der Forschung gewesen. Wenn auch die Resultate der vorliegenden Arbeit leider weit hinter den gehegten Erwartungen zurückgeblieben und durch einige neuere Publicationen, wenigstens zum Theil, überholt worden sind, so dürfen sie doch als ein kleiner Beitrag zur Lösung dieser schwierigen Frage auf eine nachsichtige Aufnahme Anspruch erheben. Von einem Referat über die ziemlich umfangreiche Literatur glaubt Verfasser der Raumersparniss halber Abstand nehmen und sich auf eine gedrängte Darlegung seiner eigenen Untersuchungen beschränken zu sollen.

In der ersten, mit faulendem menschlichen Muskelfleisch angestellten Versuchsreihe befolgte ich bei der chemischen Isolirung der Fäulnissalkaloide die von F. Selmi[2]) angegebene Methode.

6,590 kg Muskelfleisch wurden nach möglichster Entfernung des Fettes und dem Zerkleinern in der Fleischhackmaschine einen Monat

1) Die äussere Veranlassung zu der vorliegenden Arbeit bildete eine von der medicinischen Facultät zu Marburg für das Jahr 1882 gestellte Preisfrage. Die vom Verfasser eingereichte und prämiirte Abhandlung wird hiermit unter Hinzufügung einiger ergänzender Versuchsresultate in abgekürzter Form der Oeffentlichkeit übergeben.

2) Ptomaine or Alcaloidi cadaverici. Memorie del Prof. Fr. Selmi. Bologna 1881.

lang in einer grösseren Schüssel zum Faulen aufgestellt. Die Masse bildete nach dieser Zeit eine dicke, braune, penetrant stinkende und alkalisch reagirende Flüssigkeit. Sie wurde in mehreren Kolben mit 7 l 96proc. Alkohols übergossen und 30 ccm verdünnter Schwefelsäure zugesetzt, so dass nach dem Schütteln des Fleisches mit dem angesäuerten Alkohol die Reaction eine sauere war. Nach mehreren Tagen wurde der Alkohol abgegossen, das Fleisch ausgepresst und die Flüssigkeit nach dem Coliren im Vacuum bei einer Temperatur von 40—43° C. in einzelnen Portionen durch Destillation nach Möglichkeit vom Alkohol befreit. Die Destillationsrückstände wurden vereinigt, das in ziemlicher Menge abgeschiedene Fett abfiltrirt und das hellgelbe, eine deutliche blau-grüne Fluorescenz zeigende Filtrat mit dem doppelten Volumen Aether zur völligen Entfernung des noch vorhandenen Fettes geschüttelt, bis die wässrige Flüssigkeit sich völlig klar abgesetzt hatte. Der Rückstand des abdestillirten Aethers bestand aus krystallinischen Fetten und enthielt keine Alkaloide. Da es sich herausstellte, dass aus den Rückständen der Vacuumdestillation der Alkohol noch nicht völlig abdestillirt war, wurden die bereits in saurer Lösung mit Aether ausgeschüttelten Destillationsrückstände auf dem Wasserbad bei gelinder Temperatur bis zur Verjagung des Aethers erwärmt, und die Flüssigkeit nochmals im Vacuum einen Tag lang bei 43° C. destillirt, bis kein Alkohol mehr überging. Hierauf wurde die ganze Masse mit Barythydrat alkalisch gemacht, wobei sehr reichliche Ammoniakdämpfe sich entwickelten. Nach dem Abfiltriren des ausgeschiedenen schwefelsauren Baryts wurde das alkalisch reagirende Filtrat in drei Portionen je zweimal mit dem doppelten Volumen Aether ausgeschüttelt. Zur Vermeidung der beim Schütteln alkalischer Flüssigkeiten mit Aether so leicht entstehenden Gallertbildung habe ich mich mit gutem Erfolg der von Selmi angegebenen Methode, im Schüttelkolben einen luftleeren Raum zu erzeugen, bedient. Die gesammelten, wenig gefärbten ätherischen Flüssigkeiten, deren Rückstände alle mehr oder weniger starke Alkaloidreaction gaben, wurden im lebhaften Wasserstoffstrom bei möglichst niedriger Temperatur destillirt. Der übergehende, etwas opalisirende Aether reagirte stark alkalisch und verbreitete einen eigenthümlichen, an Trimethylamin erinnernden Geruch. Er wurde daher mit 100 ccm mit Salzsäure angesäuerten Wassers geschüttelt. Die wässrige, schliesslich neutral reagirende Schüttelflüssigkeit des Aethers hinterliess auf dem Wasserbad bis zur Syrupconsistenz eingedampft, zerfliessliche reguläre Prismen, welche mit Jodkalium-Jodquecksilber einen sofort krystallinisch ausfallenden Niederschlag gaben. Die

circa 2 g betragende Menge der so erhaltenen Chlorhydrate der flüchtigen Basen wurde, da sie allem Anschein nach zum weitaus grössten Theil aus Trimethylamin bestand, nicht weiter berücksichtigt.

Die weitere Verarbeitung des Materiales zerfällt nun in zwei Hauptgruppen:

A) Untersuchung des Destillationsrückstandes des Schütteläthers aus alkalischer Lösung.

B) Weitere Untersuchung des bereits mit Aether ausgeschüttelten alkoholischen Extractes.

Nach dem Abdestilliren des Aethers im Wasserstoffstrom verblieb eine braungefärbte Flüssigkeit von eigenthümlichem Geruch und stark alkalischer Reaction. Dieselbe wurde, da sie noch Aether enthielt, mit salzsaurem Wasser geschüttelt, die wässrige Lösung von dem nur noch Fett enthaltenden, beinahe völlig entfärbten Aether im Scheidetrichter getrennt und beim Schütteln entstandene braune, harzartige Flocken nach dem Abfiltriren durch Behandlung mit verdünnter Salzsäure in Lösung gebracht. Die vereinigten salzsauren Lösungen (ca. 225 ccm) gaben mit allen Alkaloidreagentien starke Niederschläge. Zur Orientirung über etwaige giftige Wirkungen wurden die folgenden Versuche angestellt.

1. Frosch, erhält 1 ccm der Lösung um 10 h.

10 h 30 m. Paralyse der hinteren Extremitäten mit Zuckungen, die lebhaft an das Bild der Paralysis agitans erinnern.

Noch nach 2 Tagen tolerirt der Frosch Rückenlage; die Zuckungen bestehen in derselben Stärke fort.

2. Katze, erhält 5 ccm der Lösung subc. 10 h 35 m.

Nach der Injection sitzt die Katze ruhig im Käfig, leckt häufig.

2 h 45 m. Katze legt sich platt auf den Boden, den Kopf zwischen den Vorderpfoten und nimmt diese Stellung auch wieder ein, wenn man sie aufjagt. Dabei leckt sie unaufhörlich und stöhnt zuweilen. Lässt man sie frei laufen, so macht sie keuchend einige Schritte und fällt dann wieder hin, den Kopf platt auf den Boden gedrückt.

4 h 20 m. Katze scheint sich erholt zu haben.

Am nächsten Tage dasselbe Verhalten, doch wird noch am dritten Tage das Fressen verweigert.

Hiermit war vorläufig constatirt, dass Körper von giftiger Wirkung auf den thierischen Organismen vorhanden waren. Die weitere Reinigung und Isolirung der giftigen Basen versuchte ich zunächst auf zwei verschiedenen Wegen zu bewerkstelligen, nämlich 1. durch Ausfällung der wässrigen salzsauren Lösung mit Sublimat, 2. durch Behandlung der salzsauren Lösung mit Thierkohle

1. Fällung mit Sublimat.

100 ccm der salzsauren Lösung wurden in drei Fractionen, a, b, c, mit Sublimat ausgefällt, von der Voraussetzung ausgehend, dass vielleicht die späteren Fällungen die Base in reinerer Form enthalten könnten. Der voluminöse Niederschlag der ersten Fällung war dunkelbraun, der der beiden anderen orangegelb gefärbt. Die drei Niederschläge wurden gesondert auf dem Filter gesammelt, nicht ausgewaschen (da sie sich hierbei wieder auflösten), sondern zwischen Filtrirpapier gut ausgepresst und mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Die vom Schwefelquecksilber getrennten Filtrate zeigten eine deutliche grüne Fluorescenz, welche besonders prachtvoll bei dem Filtrat der dritten Portion zu Tage trat. Hierauf wurde die Salzsäure durch Ueberschuss von Silbersulfatlösung, der Ueberschuss des letzteren sowie der Schwefelsäure aus dem Filtrat von Chlorsilber durch Barythydrat entfernt und das Filtrat vorsichtig mit verdünnter Schwefelsäure neutralisirt. Die so erhaltenen Flüssigkeiten zeigten eine etwas schwächere Fluorescenz und hinterliessen beim Abdampfen einen in concentrischen Nadeln krystallisirenden, noch etwas gefärbten Rückstand, welcher die charakteristischen Alkaloidreactionen aufs Deutlichste ergab. Zunächst wurde nun durch einige physiologische Versuche die Wirksamkeit der Flüssigkeiten geprüft, und hierzu die erste Fraction gänzlich, die zweite zum grösseren Theil verbraucht; die Fraction 3 wird unter der Luftpumpe eingedampft und der Rückstand, 0,022 g als Belegpräparat aufbewahrt.

Fraction I.

1. Frosch, erhält 1 ccm subc. 6 h 45 m.

7 h. Frosch bleibt auf dem Rücken liegen, ohne gelähmt zu sein.

7 h 15 m. Paralyse der hinteren Extremitäten mit Zuckungen, die ebenfalls an das Bild der Paralysis agitans erinnern.

Am folgenden Tag liegt der Frosch noch immer regungslos.

2. Kaninchen, erhält 5 ccm subc. 4 h 35 m.

Keine Wirkung.

3. Hund, erhält 20 ccm in die Vena cruralis 10 h 30 m.

Schon während der Injection der ersten Spritze sehr starke Unruhe; gleich nach dem Losbinden Unvermögen, sich auf den Beinen zu halten, der Hund taumelt sofort auf die Seite, vermag nicht den Kopf hoch zu halten. Zerrt man an der Leine, so macht er den Versuch, mitzukommen, jedoch ohne Erfolg. Auf Zuruf wedelt er mit dem Schweif und will sich aufrichten.

10 h 45 m. Noch immer dasselbe Verhalten.

10 h 50 m. Der Hund versucht einige Schritte zu machen, fällt aber ermattet zusammen.

11 h. Der Hund vermag flott im Zimmer umher zu laufen, ohne dass man ihm, eine gewisse Steifheit ausgenommen, etwas anmerkt.

11 h 5 m. Wieder völlige Paralyse, der Hund stürzt dabei plötzlich keuchend zusammen.

11 h 14 m. Hund läuft im Zimmer umher.

11 h 45 m. Das Thier hat sich völlig erholt.

Fraction II.

Im Ganzen 113 ccm Flüssigkeit, enthält in 3 ccm 1 mg fester Substanz.

1. Frosch, erhält 1 mg der Krystalle subc. 10 h 14 m.

10 h 45 m. Frosch zeigt Paralyse der Extremitäten mit Zuckungen; Reizung der Nn. ischiadici gibt deutliche, wenn auch schwache Zuckungen; das Herz ist sehr blutleer und arbeitet nur wenig und langsam.

2. Katze, erhält 10 mg in die Vena cruralis 11 h.

Während und nach der Injection dünnflüssige Stühle; Katze liegt sehr matt, den Kopf aufgestützt.

11 h 17 m. Schwäche, singultusartige Bewegungen, richtet sich nicht auf, Pupillen mässig eng, Ohren blass, Respiration tief und langsam.

11 h 22 m. Katze hat sich aufgesetzt, etwas Drängen ohne Kothentleerung, sehr matt, legt sich wieder.

11 h 30 m. Copiöse Darmentleerung mit heftigem Drängen.

12 h 30 m. Schleimige Darmentleerung. Thier sehr matt, taumelt etwas.

2 h. Schleimige Darmentleerung.

Im Laufe des Nachmittags ist nichts Abnormes mehr zu bemerken. In der darauf folgenden Nacht noch zwei breiige Darmentleerungen. Morgens frisst die Katze etwas Milch. Von 8—11 Uhr Vormittags noch vier schaumige, flüssige Kothentleerungen, von denen einer mehrere blutige Stellen aufweist. Blutkörperchen sind nicht nachzuweisen. Gegen 12 Uhr noch eine breiige Darmentleerung.

Die vorstehenden Versuche berechtigen zu dem Schlusse, dass die auf dem beschriebenen Wege in krystallinischem Zustand isolirte Base giftige Wirkungen besitzt, welche bei Fröschen und Säugethieren in einer mehr oder weniger vollständigen Paralyse der willkürlichen Bewegungen bestehen. Eine curareähnliche Wirkung auf die Enden der motorischen Nerven und charakteristische Wirkungen auf die Bewegungen des Froschherzens konnten bei mehreren Versuchen nicht ermittelt werden. An eine Analyse der isolirten Base war bei der geringen, durch Fällung mit Sublimat erhaltenen Ausbeute nicht zu denken. Diese Methode konnte um so weniger zweckmässig erscheinen, als der Versuch lehrte, dass die Filtrate von den Sublimatniederschlägen noch reichliche Mengen wirksamer Substanz enthielten. Die Filtrate der Sublimatfällungen wurden nämlich durch Schwefelwasserstoff vom Quecksilber befreit, aus dem Filtrat von Schwefelquecksilber die überschüssige Salzsäure durch Silberoxyd

entfernt, das Filtrat mit Salzsäure neutralisirt. 5 ccm des Filtrats auf dem Wasserbad verdampft hinterliessen einen krystallinischen Rückstand von 0,02 g. Derselbe wurde, in 1 ccm Wasser gelöst, einem

Frosch subc. 4 h 20 m injicirt.
4 h 55 m. Beginnende Schwäche.
5 h 5 m. Völlige Paralyse.

2. Katze, erhält 25 ccm (circa 0,1 g) in die Vena cruralis 12 h 25 m. Schon gleich nach dem Losbinden keuchende Respiration, Pupillen etwas weit, Katze zeigt grosse Mattigkeit, liegt auf der Seite.
12 h 36 m. Respiration etwas ruhiger, starker Speichelfluss.
12 h 42 m. Eine dünnflüssige Kothentleerung.
1 h. Katze scheint sich völlig erholt zu haben.

Es wurden nach diesen Wirkungen, welche den mit den Niederschlägen erzeugten nichts nachgaben, die gesammten vom Quecksilber durch Schwefelwasserstoff, von überschüssiger Salzsäure durch Silberoxyd befreiten Filtrate der Sublimatniederschläge mit Phosphorwolframsäure ausgefällt. Der sehr voluminöse, schneeweisse Niederschlag wurde auf dem Filter gesammelt, nicht ausgewaschen, sondern nach dem Auspressen zwischen Filtrirpapier mit Baryt auf dem Wasserbad zur Trockne verdampft. Der Rückstand, mit absolutem Alkohol extrahirt, gab starke Alkaloidreaction. Die alkoholische Lösung wurde darauf mit ihrem doppelten Volumen Aether versetzt und dann mit ätherischer Weinsäurelösung neutralisirt. Es erfolgte alsbald eine Trübung, die sich nach längerem Stehen als braune, syrupöse Masse absetzte. Dieselbe wurde, in einigen Cubikcentimetern Wasser gelöst, zu physiologischen Versuchen verwandt.

1. Frosch, R. esculenta, 0,5 ccm 11 h 3 m injicirt.
11 h 50 m. Keine Wirkung. Zweite Injection von 0,5 ccm.
12 h. Ziemlich ausgebildete Paralyse.
2 h. Der Frosch zeigt die charakteristischen Zuckungen bei völliger Paralyse. Am anderen Tag liegt der Frosch wie todt, ebenso besteht am dritten Tag noch völlige Paralyse, dann erholte er sich allmählich.

2. Frosch, R. temporaria, 0,5 ccm 11 h 7 m injicirt.
11 h 50 m. Keine Wirkung. Zweite Injection von 0,5 ccm.
2 h. Der Frosch zeigt nicht im Geringsten die starken paralytischen Erscheinungen wie der andere, jedoch ist bereits eine gewisse Verlangsamung der Bewegung erkennbar. Die Zuckungen sind vorhanden. Auch hier bleibt die allmählich sich stärker ausbildende Paralyse während der beiden nächsten Tage.

Wenn sonach auch bei diesem Versuch durch Fällung mit Phosphorwolframsäure die Isolirung kleiner Mengen des giftigen Ptomains gelang, so war doch die Ausbeute ebensowenig befriedigend.

2. Behandlung mit Thierkohle.

Mit der zweiten Hälfte der ursprünglich salzsauren Lösung der durch Ausschütteln mit Aether erhaltenen Basen (120 ccm) wurde der Versuch gemacht, sie durch Schütteln mit Thierkohle zu reinigen. Durch dreimaliges Schütteln mit erneuten Mengen von Thierkohle wurde die ursprünglich undurchsichtige, schmutzigbraune Flüssigkeit sehr bedeutend entfärbt, so dass sie nun eine hellgelbe Farbe mit schöner Fluorescenz zeigte. Einige hiermit angestellte Thierversuche ergaben:

1. Frosch, R. esculenta, erhält 1 ccm der Flüssigkeit (= 0,01 g fester Substanz) subcutan 11 h 16 m.

11 h 55 m. Beginnende Paralyse der Extremitäten.

3 h. Paralyse der hinteren Extremitäten, die sich im Lauf des Tages nicht auffallend vermehrt. Am anderen Tag ist der Frosch völlig munter.

2. Eine R. temporaria erhält 1 ccm (0,01 g) subc. 11 h 18 m.

11 h 55 m. Beginnende Paralyse der Extremitäten.

3 h. Geringe Paralyse. Am Abend ist der Frosch munter.

3. Katze, erhält 10 ccm (0,1 g) subc. 9 h 35 m.

Nach der Injection zeigt das Thier, ausser etwas Lecken, nichts.

2 h. Fester Stuhlgang.

3 h 55 m. Ebenfalls. Sonstige Erscheinungen traten nicht auf.

Nach diesen minimalen Erfolgen musste der Verdacht rege werden, dass die Thierkohle zugleich mit den verunreinigenden Substanzen die wirksame Base zurückgehalten. Sie wurde daher zunächst über Schwefelsäure sorgfältig getrocknet und dann mit absolutem Alkohol viermal geschüttelt und gekocht, ein Verfahren, das, wie die nachfolgenden Versuche lehren, die gehegte Vermuthung bestätigte.

I. Decoct der Thierkohle.

Es wurden dazu 50 ccm Alkohol genommen, die nach dem Schütteln in 2 ccm 0,004 g feste Bestandtheile enthielten. Diesen Rückstand (0,004 g) in Wasser gelöst erhielt ein Frosch subc. 10 h 40 m.

11 h 55 m. Abnahme der Motilität und Beginn der Zuckungen.

12 h 15 m. Völlige Paralyse der Extremitäten.

II. Decoct.

Im Ganzen 70 ccm Alkohol, von welchen 5 ccm 0,004 g Krystalle enthielten, welche in Wasser gelöst einem Frosch 4 h 13 m injicirt wurden.

4 h 30 m. Beginnende Paralyse.

4 h 35 m. Völlige Paralyse mit Zuckungen.

III. Decoct.

50 ccm Alkohol mit 0,003 fester Bestandtheile in 5 ccm.

Frosch erhält 5 h 46 m 0,003 g in Wasser gelöst injicirt.

6 h 10 m. Beginnende Schwäche und Zittern in den Muskeln, diesmal in hohem Grade.

IV. Decoct.

78 ccm Alkohol mit 0,003 g fester Bestandtheile in 5 ccm.
Frosch erhält 0,003 g in Wasser gelöst subc. 6 h 30 m.
6 h 47 m. Beginnende Schwäche und Zuckungen.
6 h 52 h. Völlige Paralyse der Extremitäten.

Hiernach ergab sich, dass Thierkohle wohl den wässrigen Lösungen die giftige Base fast vollkommen entzieht, aber sie nur sehr schwer beim Behandeln mit heissem Alkohol an diesen abgibt. Eine Zersetzung durch Hitze tritt dabei nicht ein.

Durch diese Untersuchungen waren die Basen des ätherischen Extractes, soweit es das vorhandene Material erlaubte, wenigstens toxikologisch einigermaassen charakterisirt. Es kam jetzt darauf an, zu constatiren, ob überhaupt die Extraction mit Aether hinreichend war, um die Alkaloide vollständig den wässrigen Lösungen zu entziehen. Zu dem Zweck wurden 50 ccm der Flüssigkeit nach dem Ausfällen des Baryts durch vorsichtigen Zusatz von verdünnter Schwefelsäure auf dem Wasserbad zur Trockne verdampft und der krystallinische Rückstand, in Wasser gelöst, einem

Frosch 5 h 22 m injicirt.
5 h 32 m. Beginnende Paralyse.
5 h 35 m. Völlige Paralyse der Extremitäten.

2. Ein Hund erhielt in die Vena cruralis 4 h 50 ccm injicirt. Gleich nach dem Losbinden zeigt der Hund keuchende Respiration und fängt plötzlich an zu taumeln, dabei starker Speichelfluss. Nach kurzer Zeit erhebt sich das Thier wieder, bleibt einige Minuten munter, stürzt dann aber plötzlich beim Gehen wieder zusammen. Allmählich nimmt der Gang des Thieres einen unsicheren, ataktischen Charakter an, es zeigt sich grosse Erschöpfbarkeit und Mattigkeit, so dass es nach einigen Schritten sich niederlegen muss. Finden dagegen die Pfoten einen Stützpunkt, so kann es sie recht kräftig gebrauchen, z. B. beim Kratzen.
4 h 40 m. Hund erscheint gesund, verweigert aber das Fressen.

Nachdem es sich so herausgestellt, dass die mit Aether ausgeschüttelten Flüssigkeiten auch auf Frösche und Säugethiere in analoger Weise wie die früher isolirten giftigen Basen einwirkten, versuchte ich aus einem Theil der Flüssigkeiten durch Fällung mit Jodkalium-Jodquecksilber diese Basen zu isoliren. Die Flüssigkeit wurde mit verdünnter Schwefelsäure neutralisirt, der schwefelsaure Baryt abfiltrirt und der noch in geringen Mengen vorhandene Aether auf dem Wasserbad verjagt. Die anfänglich gelbgrüne Flüssigkeit nimmt dabei eine burgunderrothe Farbe an. Hierauf wurde mit

Jodkalium-Jodquecksilber gefällt, der auf dem Filter gesammelte Niederschlag mit angesäuertem Wasser ausgewaschen, zwischen Filtrirpapier abgepresst, mit Barythydrat und wenig Wasser verrieben und durch Schwefelwasserstoff zersetzt. Das Filtrat von Schwefelwasserstoff wurde mit schwefelsaurem Silber vom Schwefelwasserstoff und Jod befreit, der Ueberschuss von Silber aus dem Filtrat durch Barythydrat entfernt und nach dem Neutralisiren mit Schwefelsäure die ganze Flüssigkeit auf dem Wasserbad eingedampft. Es hinterblieb eine braune syrupartige Masse, die, mit absolutem Weingeist behandelt, sich nicht völlig löst, sondern einen rothbraunen Theil ungelöst lässt. Eine kleine Menge des Weingeistes auf dem Uhrglase verdampft, hinterliess eine braune, lackglänzende, unter dem Mikroskop keine deutlichen Krystalle zeigende Masse, die sich leicht in Wasser löste und einen intensiv bitteren Geschmack hatte. Bei dem Verbrennen auf dem Platinblech entwickelte sich ein starker Geruch nach stickstoffhaltiger Substanz und blieb eine kleine Menge weisser Asche (Kalisalze) zurück. Die weingeistige Lösung wurde unter der Luftpumpe verdampft. Der Rückstand, welcher 0,218 g wog, wurde in 10 ccm Wasser gelöst und zu Versuchen benutzt. Die Lösung zeigte eine deutliche Fluorescenz ins Grüne und reagirte schwach sauer.

1. Frosch, erhält 0,005 g des Rückstandes 3 h 13 m.

3 h 27 m. Völlige Paralyse, es treten spontan zitternde Bewegungen in den Extremitäten auf, trotzdem das Thier absichtlich nicht berührt ist. Der Frosch erholt sich erst nach fünf Tagen.

2. Frosch, erhält 0,0025 g des Rückstandes 3 h 45 m.

4 h. Völlige Paralyse der Extremitäten mit Zuckungen.

3. Frosch, erhält 0,001 g des Rückstandes 4 h 6 m.

4 h 29 m zeigt sich ziemlich stark ausgesprochene Paralyse mit Zuckungen; nach $1^1/_2$ Stunden hat sich das Thier erholt, vermag fortzuhüpfen, doch besteht das Erzittern der Muskeln fort. Ein zweiter Versuch mit derselben Menge erzielt dasselbe Resultat.

4. Hund, erhält 0,01 g des Rückstandes in die Vena cruralis 2 h 37 m injicirt.

Schon während und nach der Injection starkes Speichellecken und mehrfache Defäcation unter heftigen Tenesmen. Die Defäcationen sind erst fest, werden dann aber dünnflüssig. Das Thier ist sehr niedergeschlagen. Allmählich erholt es sich, es treten weiter keine Erscheinungen auf.

5. Maus, erhält 0,0498 g des Rückstandes subc. 2 h 27 m.

2 h 34 m. Maus legt den Kopf auf den Boden; schreckt man sie auf, so sucht sie unter heftigem Zittern des Körpers vorwärts zu kommen, um gleich darauf ermattet hinzufallen und den Kopf auf den Boden zu legen.

2 h 36 m. Umgestossen vermag sich das Thier nicht mehr aufzurichten; äusserst schnelle Athmung.

2 h 41 m. Kein Cornealreflex mehr.

2 h 43 m. Herz steht still, nachdem schon vorher die Athmung sistirt. Tod.

Durch den letzten, sowie durch die früheren Versuche waren stets kleine Mengen einer auf Frösche und Säugethiere paralysirend wirkenden Base erhalten worden. Da ich nach den gemachten Erfahrungen die Hoffnung aufgeben musste, diese Base in Mengen zu erhalten, welche die genauere chemische Charakterisirung ermöglichten, so benutzte ich den Rest des noch zu Gebote stehenden Materiales zu der Lösung der Frage, ob es vielleicht möglich wäre, durch Anwendung anderer Extractionsmittel andere giftige Basen aus der bereits mit Aether ausgeschüttelten Flüssigkeit zu erhalten. Der Rest derselben wurde daher mit Chloroform mehrfach ausgeschüttelt, die einzelnen Schüttelflüssigkeiten gesammelt und abdestillirt. Es hinterblieb eine dunkelbraune, fast schwärzliche Flüssigkeit von stark alkalischer Reaction. Einige Tropfen auf dem Uhrglas verdampft, zeigten keine deutlichen Krystalle. In Wasser war der Rückstand nur zum Theil löslich; bei wiederholter Extraction blieb ein braunes Pulver zurück, das sich in verdünnter Schwefelsäure zu einer braunen Flüssigkeit löste; Zusatz von Alkalien zu dieser Lösung bewirkten einen flockigen Niederschlag, der sich beim Schütteln mit Chloroform sofort darin auflöste. In Alkohol war die braune Masse bis auf einen geringen braunen Rückstand löslich. Die alkoholische Lösung gab mit alkoholischem Platinchlorid einen voluminösen, orangerothen Niederschlag, der sich in kaltem Wasser schwer, in kochendem leichter auflöste. Die wässrigen Lösungen der Platinverbindung ergaben nach mehrmaligem Umkrystallisiren über Schwefelsäure im Vacuum einen aus deutlichen Sphärokrystallen bestehenden Rückstand. Leider war auch die Menge des Chloroformrückstandes zu gering, um eine Reinigung des Giftes zu erreichen und musste zunächst wieder versucht werden, durch Thierversuche die giftigen Wirkungen der Substanz näher zu charakterisiren.

1. Frosch, erhält 1 ccm der circa 1 proc. wässrigen Lösung (= 0,01 g des Rückstandes) 6 h 30 m.

6 h 35 m. Frosch ist paralytisch.

2. Frosch, erhält 0,5 ccm (= 0,005 g Rückstand) 6 h 46 m.

6 h 53 m. Frosch ist paralytisch.

Beide Frösche sind ausserdem sehr feucht und zeigen auffallend kleine Pupillen. Herz ist schwach gefüllt, schlägt aber regelmässig. Die charakteristischen, an Paralysis agitans erinnernden Zuckungen fehlen.

3. Hund, erhält 5 ccm (= ca. 0,05 g Rückstand) in die Vena cruralis injicirt. Nachdem 3/4 der Spritze eingespritzt, sistirt die Athmung plötzlich, während das Herz sehr kräftig weiter schlägt; trotz künstlicher Athmung erfolgt Tod.

4. Kaninchen, erhält 5 ccm (= 0,05 g Rückstand) subcutan 4 h 4 m.

4 h 27 m. Beginnende Paralyse; die Gefässe des Ohres sind stark gefüllt, auch eine starke Hauthyperämie lässt sich im Nacken erkennen; dabei zeigt sich Zittern über den ganzen Leib.

4 h 33 m. Völlige Paralyse der Extremitäten, Dyspnoe.

4 h 43 m. Die bisher engen Pupillen erweitern sich ad maximum. Tod.

5. Katze, erhält 10 ccm (= 0,1 g Rückstand) subc. 10 h 48 m.

11 h 50 m. Das Thier ist entschieden matt, in den Hautmuskeln des Rückens häufige Zuckungen.

12 h 6 m. Schwäche scheint zuzunehmen, Katze liegt platt auf dem Bauch. Etwas Dyspnoe.

12 h 15 m. Katze benimmt sich sehr eigenthümlich, liegt einige Minuten wie schlafend den Kopf auf dem Boden des Käfigs, fährt dann rasch auf, öffnet aber kaum die Augen und sucht alsbald wieder eine andere Ruhestellung. In den hinteren Extremitäten sichtliche Schwäche.

12 h 30 m. Gang des Thieres nicht verändert, läuft flott. Im Schwanz und in dem Thoraxmuskeln beständige Unruhe. Ohren sehr roth.

6. Meerschweinchen, erhält 5 ccm. (= ca. 0,05 g Rückstand) 11 h 32 m subcutan. Das kräftige männliche Thier ist vor dem Versuch äusserst munter.

11 h 42. Das Thier ist beinahe völlig gelähmt, zappelt und zuckt viel, liegt auf der Seite, vermag sich nicht aufzurichten.

11 h 45 m. Völlige Paralyse, Zuckungen in den Extremitäten.

11 h 46 m. Cornea reflexlos, Athmung sistirt. Tod.

Section. In den Pleurasäcken kein, im Herzbeutel einige Tropfen Exsudat. Gallenblase stark gefüllt. Magengefässe ziemlich injicirt, ebenso am Dünndarm bis zur Hälfte; in dieser Strecke auch ein weisslicher Belag, unterhalb ist der Darm normal. Im Gehirn kein Exsudat nachzuweisen.

7. Katze (von 5) erhält 5 ccm (= ca. 0,05 g Rückstand) subcutan 10 h 22 m.

10 h 42 m. Starke Dyspnoe, die einige Minuten anhält.

10 h 45 m. Defäcation schwarzer Massen, Thier legt sich.

10 h 52 m. Wieder ein Anfall von Dyspnoe.

10 h 57 m. Halbflüssige schwarze Kothentleerung.

11 h 3 m. Thier liegt auf der Seite.

11 h 15 m. Dyspnoe geringer.

11 h 17 m. II. Injection von 4 ccm (ca. 0,04 g Rückstand). Gleich nach der Injection schleimig-breiige Darmentleerungen. Etwas Dyspnoe.

11 h 25 m. Grosse Unruhe.

11 h 31 m. Dyspnoe wird stärker, lässt aber gleich wieder nach.

12 h 20 m. Seither nur wenig Erscheinungen. Thier hat sich ruhig verhalten, Dyspnoe verschwunden.

12 h 32 m. Lautes Gurren im Leib, es tritt wieder Dyspnoe auf.
12 h 37 m. Ausgesprochene Dyspnoe, heftige Tenesmen.
12 h 45 m. Thier etwas ruhiger, mässige Dyspnoe, Neigung den Kopf immer aufzustützen.
1 h 5 m. Katze erscheint munterer, kratzt und leckt viel.
2 h 9 m. III. Injection (5 ccm) (ca. 0,05 g Rückstand).
2 h 15 m. Ohren stark injicirt, Katze leckt heftig.
2 h 22 m. Starke Dyspnoe.
2 h 28 m. Es treten Zuckungen über die ganze Haut auf.
2 h 35 m. Das Thier zittert stark am ganzen Körper unter heftiger Dyspnoe, vermag sich nicht auf den Beinen zu halten.
2 h 40 m. Katze liegt auf der Seite, athmet stossweise.
2 h 49 m. Katze wälzt sich auf der Seite, ohne sich aufrichten zu können; beim Versuch dazu Convulsionen.
2 h 53 m. Selbst wenn man das Thier unterstützt, vermag es sich nicht aufrecht zu halten. Völlige Paralyse der Extremitäten.
2 h 55 m. Convulsionen, Ohren und Augenlider werden cyanotisch.
2 h 59 m. Athmung sistirt, Herz schlägt noch eine Minute länger. Tod.

8. Katze. Blutdruckversuch.

Zeit in Min. u. Sec.	Puls	Mitteldruck	Besondere Bemerkungen
0 m	65	137	
1 m 10—20 s	51	134	
20—40 s	57	136	
40—60 s	65	134	1 m 50 s. Inject. von ½ cc (ca. = 0,005 g Rückstand).
2 m 1—20 s	65	119	
20—40 s	75	90	
40—60 s	70	95	
3 m 1—20 s	57	94	
20—40 s	62	92	
40—60 s	68	96	3 m 60 s. Inject. 1 cc (= 0,01 g Rückstand).
4 m 1—20 s	74	90	
20—40 s	75	92	
40—60 s	66	95	
7 m 10—20 s	60	86	
20—40 s	58	102	
40—60 s	59	87	7 m 20 s. Inject. 3 cc (= 0,03 g).
8 m 10—20 s	67	86	
20—40 s	68	81	
40—60 s	65	81	Die Athmungsbewegungen hören auf.
9 m 10—20 s	58	73	
20—40 s	59	63	
40—60 s	59	48	9 m. Künstliche Respiration.

Bei der künstlichen Respiration bleibt der Blutdruck auf derselben Höhe wie zuletzt, bis die künstliche Athmung sistirt wird, worauf nach 4 Minuten der Tod eintritt.

Die durch Ausschütteln mit Chloroform erhaltene basische Substanz war also, wie obige Versuchsprotocolle unzweifelhaft darthun, gleichfalls giftig, und es fragt sich nun, ob wir berechtigt sind, sie als von der durch die Aetherausschüttelung nach verschiedenen Isolirungsmethoden erhaltenen Base verschieden zu betrachten. In chemischer Beziehung können, da das Material für die Reinigung und Analyse bei Weitem nicht ausreichte, nur die äusseren Eigenschaften der beiden Substanzen mit einander verglichen werden. Die aus dem Schüttelather gewonnenen Präparate zeigten ziemlich unabhängig von den sonst zur Isolirung angewandten Fällungsmitteln und Methoden alle eine unverkennbare Neigung zur Krystallisation, waren hygroskopisch und in Wasser leicht und ohne Rückstand löslich. Die durch Chloroformausschüttelung erzielte Substanz zeigte bei sehr stark alkalischer Reaction sich nur theilweise in Wasser löslich. Die grössere Hälfte, eine durchaus nicht hygroskopische, stark gefärbte Masse, löste sich nur in verdünnten Säuren unter Erwärmen langsam auf, neutralisirte die Säuren und fiel aus der Lösung auf Alkalizusatz wieder aus. Es ist sonach wahrscheinlich, dass in das Chloroform 2 verschiedene Basen übergegangen sind, von denen die in Wasser leichter lösliche vielleicht mit der aus Aether erhaltenen identisch, die in Wasser schwer lösliche aber von letzterer verschieden war. Auch die Resultate der Thierversuche sprechen für eine solche Verschiedenheit. Auf Frösche wirkten zwar sämmtliche isolirte Körper einfach paralysirend ohne deutliche Curarewirkung und ohne Einwirkung auf die Herzthätigkeit, immerhin aber fehlten bei der aus dem Chloroformauszug gewonnenen Base jene charakteristischen Zuckungen der hinteren Extremitäten, welche wir mit Paralysis agitans verglichen haben. Prägnanter waren die Differenzen bei den Säugethierversuchen. Hier war die Wirkung der mit Aether ausgeschüttelten Base auch in grösseren Dosen erheblich geringer, nur bei einem ganz kleinen Thier, einer Maus, mit tödtlichem Ausgang. Bei Hunden und Katzen traten die Lähmungserscheinungen mehrmals paroxysmenweise auf und bestanden ausserdem, wenn auch nicht ganz constant, Salivation und diarrhoische Kothentleerungen. Auch die intravenöse Injection grösserer Mengen hatte niemals bei grösseren Thieren eine tödtliche Vergiftung zur Folge. Das aus dem Chloroformauszug isolirte, in Wasser schwer lösliche Ptomain wirkte unverkennbar energischer, erzeugte bei intravenöser Injection den sofortigen Respirationsstillstand und Tod eines Hundes, in einem Versuch an der Katze gleichfalls Respirationsstillstand; verursachte bei einem Meerschweinchen, einem Kaninchen und einer Katze neben

hochgradiger Dyspnoe Paralyse und den Tod unter Convulsionen und brachte, wie ein fernerer Versuch an der Katze lehrt, Verminderung des Blutdruckes mit schliesslichem Respirationsstillstand hervor.

So sehr ich die Lückenhaftigkeit dieser Resultate anerkenne, so könnten doch vielleicht die mitgetheilten Daten bei späteren Untersuchungen nicht ganz werthlose Anhaltspunkte bieten. — Da ich selbst das Bedürfniss fühlte, die einmal begonnene Arbeit fortzusetzen und die gewonnenen Erfahrungen weiter zu verwerthen, so unternahm ich im verflossenen Sommer einen 2. Versuch, aus ca. 12 k menschlicher gefaulter Muskeln die giftigen Basen zu isoliren. Doch auch dieser Versuch nahm von vornherein schon insofern einen nicht ganz günstigen Verlauf, als die Fleischmasse einen ungewöhnlich langsamen Fortschritt der fauligen Zersetzung zeigte, ein Umstand, der nach den Beobachtungen anderer Autoren für die Auffindung der giftigen Ptomaine unvortheilhaft ist. Trotzdem war das Endergebniss dieses Versuches ein positives, wenn es mir auch nicht gelang, die giftige Base ganz rein darzustellen. Der Gang der Untersuchung war der gleiche wie beim ersten Versuch mit Ausnahme folgender Abweichungen. Der im Vacuum vom Alkohol befreite alkoholische Auszug des Fleisches wurde unter der Luftpumpe soweit eingedampft, bis ein dickes Extract erzielt war, welches allmählich grosse Mengen vorwiegend aus anorganischen Salzen bestehender Krystalle absetzte. Diese Masse wurde in zwei Portionen von je 130 g getheilt. Nach dem Abpressen der Krystalle wurde zur Herbeiführung alkalischer Reaction das Extract mit Barythydrat und möglichst wenig Wasser verrieben und hierauf mit Chloroform ausgeschüttelt. — Ein mit 10 g des Extractes angestellter Vorversuch ergab folgendes Resultat. Das nur wenig gefärbte Chloroform hinterliess nach dem Verdampfen einige Tropfen einer öligen braunen Flüssigkeit von stark alkalischer Reaction, die sich fast gar nicht in Wasser, dagegen leicht nach Zusatz von verdünnter Säure löste. Die mit dieser Lösung angestellten physiologischen Versuche ergaben:

1. Katze, erhält 4 h 45 m subcutan die Hälfte des Rückstandes.
4 h 55 m. Intensiver Speichelfluss.
5 h 7 m. Deutliche Dyspnoe, Speichelfluss unvermindert.
5 h 15 m. Kollern im Leib.
5 h 25 m. II. Injection: Gleich darauf Dyspnoe stärker.
5 h 46 m. Dyspnoe lässt nach.
6 h 20 m. Es tritt wieder Dyspnoe ein, Speichelfluss hat aufgehört.
6 h 32 m. Katze zittert heftig mit dem Kopf und sucht ihn meist auf den Boden aufzulegen. Athmung ruckweise.
6 h 36 m. Katze erzittert über den ganzen Körper. Heftige Dyspnoe.

6 h 53 m. Thier zittert so heftig, dass der Käfig wackelt.

6 h 57 m. Bei einem plötzlichen Geräusch fährt das Thier heftig zusammen, lässt aber den Kopf meist zwischen den Vorderpfoten liegen. Lähmung nicht vorhanden.

7 h 57 m. Derselbe Zustand noch.

11 h. Katze scheint sich erholt zu haben, frisst.

2. Einige auf dem Uhrglas zurückgebliebene Tropfen werden einem Frosch 4 h 39 m injicirt.

5 h. Frosch tolerirt Rückenlage, die hinteren Extremitäten werden nur langsam unter zuckenden Bewegungen angezogen. Am anderen Morgen ist der Frosch völlig gelähmt, Herzschlag nicht sichtbar. Am 3. Morgen ist der Frosch starr.

3. Den Rückstand einer 2. Chloroformausschüttelung der 10 g erhält ein Kaninchen 11 h 25 m subcutan.

11 h 40 m. Thier wird unruhig, athmet schnell.
11 h 50 m. Kaninchen lässt den Kopf stets auf den Boden sinken.
12 h. Zittern über den ganzen Körper.
12 h 5 m. Das Thier vermag sich nicht fortzubewegen, macht nur heftig zitternde Bewegungen mit den Beinen.
12 h 10 m. Kopf und Vorderkörper zittern heftig, Herzbewegung bedeutend verlangsamt.
12 h 15 m. Ohren werden cyanotisch, Herz schlägt regelmässig.
12 h 35 m. Das Thier ist völlig gelähmt. Temp. im After 36,8.
12 h 43 m. Pupillen reagiren nicht auf Licht, sind etwas weit.
1 h 8 m. Kaninchen liegt auf der Seite, Athmung langsamer.
1 h 15 m. Derselbe Zustand.
1 h 33 m. Alle 12—15 Secunden ein Athemzug, Herzschlag nicht fühlbar.
1 h 37 m. Tod. Die Section ergab nichts Abnormes.

Nachdem durch diese Versuche das Vorhandensein einer giftigen Base nachgewiesen, wurde der Rest des Extractes einer gleichen Behandlung unterworfen. Derselbe wurde mit Barythydrat bis zur alkalischen Reaction verrieben und mit Chloroform 4 mal ausgeschüttelt. Das Chloroform färbte sich dabei nur wenig gelb und hinterliess nach dem Abdestilliren einen gelben bis braunen Rückstand von eigenthümlichem Geruch, im Ganzen im Gewicht von 4,548 g und stark alkalischer Reaction. Derselbe wurde mit salzsaurem Wasser aufgenommen, löste sich aber nur zum Theil; ungelöst blieb eine braune harzige Masse, die nach einem Probeversuch so gut wie gar keine Reaction mit Jodkalium-Jodquecksilber gab. Die Lösung selbst hatte eine gelblichbraune Farbe, fluorescirte etwas in Grün und wurde nach dem Filtriren im Vacuum über Schwefelsäure und Kalihydrat eingedampft. Es hinterblieb ein dicker, gelbrother, durchsichtiger, etwas ins Grüne fluorescirender Syrup, dessen Wirksamkeit zunächst durch einige physiologische Versuche erprobt wurde. In Wasser

löste sich derselbe nicht vollständig — es schwammen noch einige Flocken darin — reagirte alkalisch, wurde aber schon durch Zusatz eines Tropfens verdünnter Salzsäure neutralisirt.

1. Frosch, erhält 0,04 des Syrups, 9 h 36 m subcutan.
10 h 4 m. Frosch tolerirt Rückenlage, hintere Extremitäten paralytisch mit Zuckungen.
11 h 25 m. Herzschlag sichtbar, aber sehr langsam.
12 h 15 m. Frosch erscheint todt, Herzschlag nicht sichtbar. Am anderen Morgen ist der Frosch starr.
2. Frosch, erhält 0,01 des Syrups 3 h 27 m.
3 h 40 m. Frosch erscheint weniger lebhaft.
3 h 53 m. Hintere Extremitäten paralytisch, tolerirt Rückenlage, die charakteristischen Zuckungen nicht besonders ausgebildet.
3. Frosch, erhält 0,005 des Syrups 4 h 6 m.
4 h 34 m. Frosch etwas paralytisch auf den hinteren Extremitäten.
4 h 42 m. Frosch tolerirt Rückenlage, geringe Zuckungen. Am anderen Morgen hat sich der Frosch völlig erholt.
4. Katze, erhält 0,1 des Syrups subcutan 10 h 3 m.
10 h 20 m. Katze leckt hin und wieder.
10 h 30 m. Katze sitzt traurig im Käfig, leckt öfter.
10 h 45 m. Zuckungen in den Gesichtsmuskeln.
11 h 55 m. II. Injection von 0,5 g des Syrups.
12 h 12 m. Katze hat unter heftigem Drängen eine feste Kothentleerung.
12 h 18 m. Es tritt Speichelfluss und Dyspnoe ein.
12 h 21 m. Speichelfluss sehr intensiv.
12 h 23 m. Katze athmet hörbar mit offenem Maul.
12 h 25 m. Dünnflüssige Kothentleerung unter heftigen Tenesmen.
12 h 33 m. Heftiges Erbrechen.
12 h 36 m. Dünne, farblose, gallertige Kothentleerung.
12 h 40 m. Dyspnoe wird stärker.
12 h 41 m. Farbloser gallertiger Schleim per anum (zeigt unter dem Mikroskop eine ausserordentliche Menge von Bacterien und eigenthümliche, ovale den Becherzellen ähnliche Zellen).
12 h 49 m. Sehr starker Speichelfluss.
12 h 51 m. Wenig farbloser Schleim per anum.
12 h 57 m. Respiration jagend.
1 h. Unter heftigem Drängen einige Tropfen glasigen Schleims.
1 h 4 m. Katze legt sich auf die Seite, Respiration jagend.
1 h 13 m. Unter heftigen Tenesmen wird wenig glasiger Schleim entleert.
1 h 30 m. Die jagende Respiration lässt nach.
1 h 35 m. Katze vermag sich nicht aufzurichten, hintere Extremitäten völlig gelähmt.
1 h 45 m. Katze athmet röchelnd, Speichelfluss noch vorhanden.
1 h 55 m. Zuckungen in allen Extremitäten.
2 h 10 m. Respiration 12 in der Minute, Zuckungen.

2 h 15 m. Respiration kaum bemerkbar, Herzschlag nicht fühlbar, Speichelfluss noch vorhanden, heftige Zuckungen 2 h 22 m. Tod.

Die Section ergab eine ziemliche Schwellung der Mucosa des Dünndarms; dieselbe war ausserdem von einem hellen, glasigen Schleim bedeckt, der unter dem Mikroskop, auch wenn nur leicht mit dem Objectträger die Mucosa berührt war, Darmepithelien in Masse zeigte.

5. Da nach diesem Versuch die Vermuthung auftrat, dass die, wie die nähere Untersuchung ergab, in dem Syrup noch vorhandenen geringen Mengen von Barytsalzen einen Theil der Wirkungen hervorgerufen haben könnten, wurde nochmals 0,5 g des Syrups abgewogen und nach sorgfältigster Reinigung von Barytsalzen einer Katze 10 h subcutan injicirt.

10 h 15 m. Pupillen haben sich stark erweitert.
10 h 17 m. Katze erscheint etwas matt, geringe Dyspnoe.
10 h 24 m. Katze liegt halb auf der Seite; es tritt Speichelfluss ein. Dyspnoe deutlicher.
10 h 25 m. Katze athmet hörbar.
10 h 26 m. Katze streckt die hinteren Extremitäten von sich, Speichelfluss wird stäker.
10 h 37 m. Ziemlich dünne, gelbe Defäcation.
10 h 40 m. Durchfall; Speichelfluss sehr intensiv.
10 h 45 m. Thier liegt halb auf der Seite, Dyspnoe wieder stärker.
10 h 51 m. Durchfall.
10 h 56 m. Katze schleppt die hinteren Extremitäten beim Gehen auf der Dorsalseite der Zehen nach. Nach einigen Schritten legt sie sich matt hin.
11 h 10 m. Katze völlig paralytisch, liegt auf dem Bauch die Beine nach der Seite gespreitzt. Dyspnoe sehr stark.
11 h 35 m. Athmung wird mühsam, Zuckungen über den ganzen Körper.
11 h 42 m. Die convulsivischen Zuckungen werden häufiger.
11 h 47 m. Kein Cornealreflex mehr.
11 h 49 m. Herz steht still, nachdem schon vorher die Athmung sistirt. Die Section zeigte wie beim vorigen Versuch die Mucosa der oberen Hälfte des Dünndarmes weisslich verfärbt und geschwellt und ein gleiches mikroskopisches Bild.

6. Ausserdem wurde ein Blutdruckversuch an der Katze mit 0,4 g des von Barytsalzen sorgfältig gereinigten und in 30 cc Wasser gelösten Syrups angestellt.

Es werden die ersten 3 cc allmählich während der ersten Minute eingespritzt und steigt dabei der Blutdruck von einer Höhe von 128 mm bis zu 240 mm, um dann wieder zu sinken bis zu 170 mm. Nach Injection weiterer 2 cc steigt der Druck auf 188 mm, sinkt aber dann ganz allmählich während der nächsten 3 Minuten auf 125 mm. Bei abermaliger Injection von 5 cc hebt sich der Blutdruck nur auf 146 mm und haben spätere, wiederholte Injectionen von 5 cc keinen nennenswerthen Einfluss mehr auf die Steigerung. Vielmehr sinkt der Blutdruck ganz allmählich bis zu 84 mm, es treten Krämpfe auf und nach 17 Minuten Respirations-

stillstand. Die Einleitung der künstlichen Athmung steigert den Blutdruck wieder etwas, bis nach 4 Minuten infolge der Sistirung der künstlichen Athmung der Tod eintritt.

Nach diesen Resultaten wurde jetzt der Versuch, die giftige Base rein darzustellen, mit der 2. Portion des Extractes gemacht. Die Behandlung des Extractes war genau dieselbe. In einzelnen Portionen, mit Barythydrat bis zur alkalischen Reaction verrieben, wurde dasselbe 6 mal mit Chloroform ausgeschüttelt und die einzelnen Rückstände über Schwefelsäure aufbewahrt. Dieselben zeigten genau dasselbe Verhalten wie bei der ersten Chloroformausschüttelung, waren von gelber bis braunrother Farbe und jenem eigenthümlichen Geruch, reagirten stark alkalisch, lösten sich schwer in Wasser, dagegen leicht nach Zusatz von verdünnten Säuren. Auch ein mit einem Theil der dritten Chloroformausschüttelung an der Katze angestellter Versuch ergab dasselbe Resultat, wie folgendes Protocoll zeigt.

12 h 18 m. Injection subcutan.
12 h 23 m. Ziemlich starker Speichelfluss.
12 h 35 m. Durchfall, Speichelfluss unvermindert.
12 h 46 m. Dünne, schon schleimige Defäcation.
12 h 50 m. Erbrechen schleimiger, grüner Massen.
12 h 51 m. Schleimiger Durchfall unter heftigen Tenesmen.
12 h 56 m. Ebenfalls.
1 h 5 m. Heftiges, erfolgloses Drängen.
1 h 10 m. Katze stöhnt und entleert unter heftigem Drängen 2 bis 3 Tropfen klaren Schleims.
1 h 13 m. Starke Tenesmen, Speichelfluss noch immer intensiv.
1 h 25 m. Ebenfalls.
1 h 31 m. Heftiges Erbrechen grünlich gelben Schleims.
1 h 45 m. Katze legt sich auf die Seite, Dyspnoe.
1 h 52 m. Hintere Extremitäten paralytisch, Thier kann sich nicht aufrichten.
1 h 55 m. Katze athmet röchelnd und dyspnoisch. Abdomen eingezogen.
2 h 25 m. Zuckungen in den hinteren Extremitäten.
2 h 48 m. Zuckungen verbreiten sich über den ganzen Körper, werden heftiger.
3 h 7 m. Athmung sistirt, Herz schlägt noch 2 Minuten weiter. Speichelfluss hat bis zuletzt angehalten. Tod.

Bei der Section fanden sich diesmal neben den Erscheinungen am Darm noch zahlreiche Ekchymosen im linken Ventrikel und mehrere subseröse am Rectum.

Die vereinigten Chloroformrückstände wurden mit salzsaurem Wasser aufgenommen, von den unlöslichen harzigen Producten abfiltrirt und über Schwefelsäure und Kalihydrat im Vacuum eingedickt. Der

zurückbleibende braunrothe Syrup löste sich in absolutem Alkohol nur zum Theil; es schied sich eine nicht unbeträchtliche Menge von Krystallen anorganischer Salze ab. Dieselben wurden abfiltrirt und die alkoholische Lösung mit Platinchlorid im Ueberschuss versetzt, der abfiltrirte Niederschlag mit absolutem Alkohol sorgfältig ausgewaschen und über Schwefelsäure getrocknet. Nach dem Trocknen wurde zunächst mit kaltem Wasser ausgewaschen, um die leicht löslichen Salze zu entfernen und dann der Rest mit heissem Wasser zu lösen gesucht, doch blieb ein nich geringer Theil unlöslich zurück. Die wässrigen Lösungen des Platinniederschlags wurden nach dem Verdunsten über Schwefelsäure mit Chlorkalium zersetzt und auf dem Wasserbade eingedampft, der Rückstand mit absolutem Alkohol ausgezogen und dieser verdampft. Es hinterblieb in beiden Fällen eine gelbe trockne, amorphe Masse, die auch nach mehrmaligem Umkrystallisiren aus Alkohol dieselbe Form behielt. Beide Rückstände lösten sich leicht, aber nicht völlig in Wasser, reagirten etwas sauer und waren nach Versuchen an der Katze vollkommen wirkungslos. Dasselbe gilt von dem in Wasser unlöslichen, ebenfalls mit Chlorkalium zersetzten Theil des Platinniederschlags.

Nachdem es sich so herausgestellt, dass durch die Platinfällung das wirksame Alkaloid nicht zu isoliren war, musste die Vermuthung entstehen, dass die letztere im Filtrat des Platinniederschlags vielleicht als in Alkohol lösliche Platinverbindung zurückgeblieben war. Es wurde daher das Filtrat weiter untersucht. Nach dem Entfernen des Platins durch Schwefelwasserstoff und Abfiltriren von Schwefelplatin hinterliess die Flüssigkeit beim Abdampfen schön ausgebildete Krystalle, die nach dem Umkrystallisiren aus Alkohol beinahe farblos erschienen und das Chlorhydrat einer organischen Base darstellten. Die wässrige Lösung dieser Krystalle verursachte in einem Fall bei einer Katze nach der subcutanen Injection vorübergehend starke Salivation und etwas Dyspnoe. Wiederholte Einspritzungen bis zu 0,5 g dieser Krystalle erwiesen sich aber als völlig wirkungslos. Es war also offenbar die giftige Base bei dem Versuch der Isolirung der Platinverbindung vielleicht bei dem in der Wärme vorgenommenen Ausfällen des Platins durch Schwefelwasserstoff und dem nachfolgenden Eindampfen zersetzt worden.

Resumire ich das Ergebniss des letzten, leider auch sehr wenig erfolgreichen Versuchs, so scheint es, als ob bei der hier stattgefundenen langsamen Fäulniss ein in seinen Wirkungen mehr an die Gruppe des Muscarins (Speichelfluss, Dyspnoe, Darmwirkung) erin-

nerndes Ptomain entstanden wäre, und stände dieser Befund dem Brieger's[1]) am nächsten, welcher bei der raschen Fäulniss von Pferdefleisch bei Bluttemperatur ein gleichfalls muscarinartig wirkendes, amorphes Alkaloid neben einem unwirksamen krystallinischen erhalten hat.

Vorstehende Untersuchungen wurden im pharmakologischen Institut der Universität Marburg angestellt.

Ueber giftige Producte der Fäulnissbacterien von Prof. Brieger. Berliner klinische Wochenschrift. 7. April 1884. Nr. 14.